



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND  
  
DEUTSCHES  
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift  
(10) DE 196 53 969 A 1

(51) Int. Cl. 6:  
A 61 K 9/12  
A 61 K 9/72

(21) Aktenzeichen: 196 53 969.2  
(22) Anmeldetag: 20. 12. 96  
(23) Offenlegungstag: 25. 6. 98

(71) Anmelder:  
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

(72) Erfinder:  
Freund, Bernhard, 55435 Gau-Algesheim, DE;  
Zierenberg, Bernd, 55411 Bingen, DE

(56) Entgegenhaltungen:  
DE 26 61 037 C2  
DE 1 95 36 916 A1  
DE 34 31 727 A1  
EP 07 54 450 A1  
EP 07 26 075 A1  
EP 06 66 078 A2  
Römpf: Chemie Lexikon, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989, Bd. 1, S. 634;  
Voigt R.: LB der pharm. Technologie, Weinheim: Verlag Chemie, 1984, S. 503;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Neue wässrige Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzuberei-  
tungen in Form von wässrigen Lösungen zur Herstellung  
treibgasfreier Aerosole.

DE 196 53 969 A 1

DE 196 53 969 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässrigen Lösungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole.

5 Die Anwendung von Dosieraerosolen ist in den letzten 20 Jahren fester Bestandteil bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma gewesen. Überlicherweise wurden als Treibgase Fluorchlorkohlenwasserstoffe eingesetzt. Nachdem das ozonschädigende Potential dieser Treibgase erkannt worden war, wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, Alternativen hierzu zu entwickeln. Als eine Alternative bietet sich die Entwicklung von Verneblern an, bei denen wässrige Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

10 Solche Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer mittleren Teilchengröße zwischen 3 und 10 Mikrometer entstehen. Eine weiterentwickelte Ausführungsform der oben genannten Vernebler ist in der PCT/EP96/04351 beschrieben. Der in Fig. 6 dargestellte Vernebler trägt das Warenzeichen Respiramat®.

15 Überlicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässrigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind.

20 Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser und/oder Ethanol gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmackstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole – insbesondere Isopropylalkohol, Glykole – insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, 25 Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester, Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

25 Der Anteil des gelösten Arzneistoffes an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt zwischen 0.001 und 30% – vorzugsweise zwischen 0.05 und 3%, insbesondere 0.01 bis 2%. Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

30 Als Arzneistoffe in der neuen Zubereitungen können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungsmittel löslich sind. Von besonderem Interesse sind Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

35 Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, Antihistaminika und um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

In Reihenuntersuchungen wurde nun gefunden, daß die eingangs beschriebenen Vernebler bei der Verwendung von wässrigen Arzneimittellösungen Sprühanomalien aufweisen können. Diese Sprühanomalien stellen sich als eine Veränderung des Sprühbildes des Aerosols dar, mit der Konsequenz, daß im Extremfall aufgrund der veränderten mittleren Tröpfchengrößenverteilung (Veränderung des lungengängigen Anteils des Aerosols) eine exakte Dosierung der zu applizierenden Einzeldosis für den Patienten nicht mehr gewährleistet ist. Diese Sprühanomalien stellen sich besonders dann ein, wenn der Vernebler intervallartig, beispielsweise mit Ruhepausen von ca. 3 und mehr Tagen zwischen den Einzelbelüftungen betrieben wird. Möglicherweise sind diese Sprühanomalien, die im Extremfall bis zu einem Ausfall des Gerätes führen können, auf mikroskopische Ablagerungen im Bereich des Düsenausgangs zurückzuführen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Sprühanomalien nicht mehr auftreten, wenn die zu versprühenden wässrigen Arzneimittelzubereitungen eine definierte wirksame Menge eines Komplexbildners, insbesondere von EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) bzw. deren Salze. Die erfindungsgemäßen wässrigen Arzneimittelzubereitungen enthalten als Lösungsmittel Wasser, gegebenenfalls kann zur Erhöhung der Löslichkeit bis zu 70% (v/v, bevorzugt zwischen 30 und 60% (v/v) Ethanol zugesetzt werden.

Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsmittel, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und 12 mg/100 ml Lösung.

Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitritotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethyldiamintetraessigsäure.

55 Die Menge an Komplexbildner wird so gewählt, daß eine wirksame Menge an Komplexbildner zugesetzt wird, so daß keine Sprühanomalien mehr auftreten.

Für den Komplexbildner Na-EDTA liegt die wirksame Menge zwischen 10 und 1000 mg/100 ml Lösung. Der bevorzugte Bereich der Menge an Komplexbildner beträgt zwischen 25 und 100 mg/100 ml Lösung.

60 Die nachfolgend genannten Verbindungen können prinzipiell als Wirkstoff oder Wirkstoffkombination in der erfindungsgemäßen wässrigen Arzneimittelzubereitung verwendet werden. In Einzelfällen kann es zur Verbesserung der Löslichkeit erforderlich sein entweder einen höheren Gehalt an Ethanol oder aber einen Lösungsvermittler einzusetzen. Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

# DE 196 53 969 A 1

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol	
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol	
Ibutterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol	5
Reprotorol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin	
1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol, 1-(4-Ethoxycarbonylamo-3-cyan-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.				10
Als Anticholinergika:				
Ipratropiumbromid				
Oxitropiumbromid				15
Trospiumchlorid				
Benzilsäure-N-β-fluorethylnortropinestermethobromid.				
Als Steroide:				
Budesonid				
Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)				20
Dexamethason-21-isonicotinat				
Flunisolid.				
Als Antiallergika:				
Dinatriumcromoglicat				
Nedocromil				25
Epinastin				

Beispiele für Steroide, die als Wirkstoff in der erfundungsgemäßen Arzneimittelzubereitung verwendet werden können sind:

Seratrodast	Mycophenolate mofetil		30
Pranlukast	Zileuton		
Butixocort	Budesonide		
Deflazacort			
Fluticasone	Promedrol		
Mometasone furoate	Tipredane		35
Beclomethasone, Douglas	Icomethasone enbutate		
Ciclotetasone	Cloprednol		
Fluocortin butyl	Halometasone		
Deflazacort	Alclometasone		
Ciclotetasone	Alisactide		40
Prednicarbate	Hydrocortison-butyratpropionat		
Tixocortol-pivalate	Alclometasone-dipropionate		
Lotrisone	Canesten-HC		
Deprodone	Fluticasone-propionate		
Methylprednisolone-Aceponate	Halopredone-acetate		45
Mometasone	Mometasone-furoate		
Hydrocortisone-aceponate	Mometasone		
Ulobetasol-propionate	Aminoglutethimide		
Triamcinolone	Hydrocortisone		
Meprednison	Fluorometholone		
Dexamethasone	Betamethasone		55
Medrysone	Fluclorolone acetonide		
Fluocinolone acetonide	Paramethasone-acetate		
Deprodone Propionate	Aristocort-diacetat		
Fluocinonide	Mazipredone		
Difluprednate	Betamethasone valerate		
Dexamethasonisonicotinat	Beclomethasone-Dipropionate		60
Fluocortoloncapronat	Formocortal		
Triamcinolon-Hexacetonide	Cloprednol		
Formebolone	Clobetasol		
Endrisone	Flunisolide		
Halcinonide	Fluazacort		65
Clobetasol	Hydrocortison-17-Butyrat		
Diflorasone	Flucortin		

# DE 196 53 969 A 1

Amcinonide

Betamethasone Dipropionate

Cortivazol

Betamethasonadamantoat

Fluodexan

Trilostane

Budesonide

Clobetasone

5 Demetex

Trimacinolon Benetonid

9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadiene-17.beta.-carboxylicacid-methylester-17-propionate.

10 Weitere besonders geeignete Wirkstoffe zur Herstellung von wässrigen Arzneimittelzubereitung für die inhalative Anwendung sind:

$\beta$ -Sympatico-mimetica;

z. B. Fenotrol, Salbutamol, Formoterol, Terbutalin;

Anticholinergica;

15 z. B. Ipatropium, Oxitropium, Thiotropium;

Steroide;

z. B. Beclomethason dipropionat, Budesonid, Flunisolid;

Peptide;

z. B. Insulin;

20 Schmerzmittel;

z. B. Fentanyl.

Im Nachfolgenden wird der Vorteil der erfundungsgemäßen Arzneimittelzubereitung durch Beispielenäher erläutert.

Als Arzneistofflösung wurde Ipatropiumbromidlösung ( $c = 333 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ) mit den pH-Wert 3.4 und dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid ( $c = 10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ) verwendet. Die getesteten Lösungen enthielten entweder kein

25 EDTA bzw. EDTA in der Konzentration  $c = 0.1 \text{ mg}, 1 \text{ mg}, 50 \text{ mg}$  und  $75 \text{ mg}/100 \text{ ml}$  als Dinatriumsalz.

Für den Test wurden jeweils unbenutzte Respiratgeräte (technische Daten: Volumen der applizierten Arzneimittelzu-

bereitung ca.  $15 \mu\text{l}$ , Druck ca. 300 bar, 2 Strahlen impaktiert aus zwei Düsenöffnungen der Größe  $5 \times 8 \mu\text{m}$ ) eingesetzt.

Der Abhubmodus wurde für den Test so gelegt, daß die Geräte 5mal betätigt, dann 3 Tage ruhen, anschließend wieder

30 5mal betätigt wurden und in diesen Intervallrhythmus weiter betrieben wurden. In jeder Meßreihe kamen 15 Geräte zur Untersuchung, die Ergebnisse bzgl. Sprühanomalien sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1

35

Versuchs Nr.	Konzentration von EDTA in mg/100 ml	Anzahl der Geräte mit Sprühanomalien	getesteter Zeitraum in Tagen
1	0 mg / 100 ml	2	20
2	0 mg / 100 ml	5	9
3	0.1 mg / 100 ml	5	6
4	1 mg / 100 ml	6	6
5	50 mg / 100 ml	0	200
6	50 mg / 100 ml	0	200
7	75 mg / 100 ml	0	200
8	75 mg / 100 ml	0	200

55

60

65

# DE 196 53 969 A 1

Formulierungsbeispiele (für Fenoterol und Ipatropium bromid)

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml	
Fenoterol	833.3 mg	5
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg	
EDTA*	50.0 mg	
HCl (1n)	ad pH 3.2	

10

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml	
Ipatropium bromid	333.3 mg	
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg	15
EDTA*	50.0 mg	
HCl (1n)	ad pH 3.4	

In Analogie zu den obigen Beispielen wurden folgende Lösungen hergestellt.

Wirkstoff	Konzentration mg/100 ml	Benzalkonium- chlorid	EDTA*	Lösungsmittel
Berotec	104-1.667	10 mg	50 mg	Wasser
Atrovent	83-1.333	10 mg	50 mg	Wasser
Berodual (Atrovent)	42-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Berotec)	104-1.667	10 mg	50 mg	Wasser
Salbutamol	104-1.667	10 mg	50 mg	Wasser
Combivent (Atrovent)	167-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Salbutamol)	833-1.667	10 mg	50 mg	Wasser
Ba 679 Br	4-667	10 mg	50 mg	Wasser
BEA 2108 Br	17-833	10 mg	50 mg	Wasser
Oxivent	416-1.667	10 mg	50 mg	Wasser

20

25

30

35

40

45

## \*In Form des Dinatriumsalzes

Für die Wirkstoffe sind abhängig von der Dosis pro Hub und ihrer Löslichkeit ein Konzentrationsbereich von 10 mg bis 20.000 mg/100 ml denkbar. Die angegebenen Dosierungen berechnen sich auf der Grundlage einer therapeutisch wirksamen Einzeldosierung von ca. 12 Mikroliter pro Hub. Bei einem geänderten Volumen der Einzeldosierung können sich die Wirkstoffkonzentrationen der Arzneimittelzubereitung ändern.

Für den Komplexbildner (beispielhaft DiNa-EDTA) liegt der Konzentrationsbereich zwischen 10 bis 1000 mg/100 ml (abhängig ebenfalls vom pH-Wert der Lösung). Der bevorzugte Bereich liegt zwischen 25 mg bis 100 mg/100 ml.

Die Menge von Benzalkoniumchlorid sollte im Bereich von 8 bis 12 mg /100 ml liegen.

Die Lösungen wurden mit 0.1 bzw. 1 N HCl auf einen pH von 3.2 bzw. 3.4 eingestellt. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf 100 ml fertige Wirkstofflösung.

50

55

## Patentansprüche

- Wässrige Arzneimittelzubereitung in Form einer Lösung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole enthaltend einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner enthält.
- Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur inhalativen Anwendung bestimmt ist, insbesondere zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergica, Antiallergika und/oder Antihistaminika ausgewählt ist.
- Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Fenoterol, Ipatropium bromid, Berotec, Atrovent, Berodual, Atrovent, Berotec, Salbutamol, Combivent, Atrovent, Salbutamol, Ba 679 Br, BEA 2108 Br, Oxivent ausgewählt ist.

60

65

# DE 196 53 969 A 1

5. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner Nitrolotriessigsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure oder deren Salze ist.
6. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder dessen Salze ist.
7. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 10 und 1000 mg/100 ml Lösung beträgt.
8. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 25 und 100 mg, bevorzugt 50 mg beträgt.
9. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Konservierungsmittel ist.
10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid ist.
11. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung bis zu 70% (v/v) Ethanol enthält.
12. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in einer Konzentration von 0.001 bis 2 g/100 ml Lösung enthält.
13. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Geschmacksstoffe enthält.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65